

Untersuchungen über den Einfluß
des Reserpins auf den Katecholamin-
und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren

von

KLAUS HEINERICH

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
DES RESERPINS
AUF DEN KATECHOLAMIN- UND ASCORBINSÄUREGEHALT
DER NEBENNIEREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Heinerich
aus
Stuttgart



München 1959

5349/60

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Dezember 1959

Meinen Eltern und meinem Onkel Ernst

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Problematik	4
Eigene Versuche	12
Methodik	12
Versuchsreihen	14
Statistische Auswertung	20
Diskussion	26
Zusammenfassung	28
Literaturverzeichnis	29

P r o b l e m a t i k

Da nach Untersuchungen von M a t h i e s und Mitarbeitern (1,2) eine hemmende Wirkung auf die Fermentaktivität der Hyaluronidase von der Dynamik der Nebennierenkatecholamine abhängig ist, bieten Bestimmungen der Hyaluronidaseaktivität eine Untersuchungsmöglichkeit des Einflusses bestimmter Substanzen auf eine Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark in die Blutbahn und deren eventuelle Blockierung durch entsprechend wirksame Stoffe. Durch die bekannten klinischen Untersuchungsmethoden des Katecholaminblutspiegels und der Katecholaminausschüttung mit dem Urin lassen sich die geringen Niveauschwankungen oft nicht eindeutig erfassen. Dagegen reagiert die Hyaluronidasehemmung bereits auf äußerst geringe Niveaudifferenzen, wodurch in mancher Hinsicht eindeutiger Ergebnisse erzielt werden können (3). Untersuchungen von M a t h i e s und S c h l i e r f (4) haben gezeigt, daß der hyaluronidasehemmende Effekt entsprechend wirksamer Substanzen dann zu Tage tritt, wenn ein durch vorherige Ausschüttung aus dem Nebennierenmark erhöhtes Katecholaminblutspiegelniveau wieder auf niedrigere Werte absinkt. In diesen Versuchen wurde also ein Absinken des Katecholaminblutspiegels im Anschluß an eine vorherige Steigerung des Katecholamingehaltes des Blutes erzielt. Hierbei spielt die absolute Höhe keine Rolle, das heißt auch eine Niveaudifferenz durch einmalige zusätzliche Adrenalininjektion mit anschließendem Abfall auf ein durch eine Adrenalindauerinfusion bereits künstlich überhöhtes Adrenalinblutspiegelniveau führt zu einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität (4). Nach diesen Versuchen war anzunehmen, daß theoretisch auch ein Abfall des Katecholaminblutspiegels unter das durch die physiologische laufende Ausschüttung aus dem Nebennierenmark aufrecht erhaltene Blutspiegelniveau zu einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität führt.

Nach M a t h i e s und Mitarbeitern (5-10) wirken hyaluronidasehemmende Substanzen wie Salicylate, Phenylbutazon,

Chloraethylbenzmethoxazon, Glucocorticoide usw. durch Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark hyaluronidasehemmend. Diese hemmende Wirkung auf die Hyaluronidaseaktivität durch die genannten Versuchssubstanzen ist durch Adrenalektomie (5,6,8-10) und Ganglienblocker (2), die nach E i c h h o l t z (12) das Nebennierenmark blockieren, aufzuheben. Desgleichen wird der hyaluronidasehemmende Effekt durch Adrenolytica (z.B. Ergotamintartrat) blockiert (12), die vermutlich im Sinne einer Wirkungsumkehr die ausgeschütteten Katecholamine in ihrer Wirkung beeinflussen. Da angenommen wird, daß die geprüften hyaluronidasehemmenden Stoffe über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark wirken, ist es verständlich, daß die Nebennierenkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Experiment bei parenteraler Zufuhr ebenfalls hyaluronidasehemmend wirken (12), und daß dieser Effekt wohl durch Ergotamintartrat (12), nicht dagegen durch Adrenalektomie (3) und Ganglienblocker (2) aufzuheben ist.

Diese Versuchsanordnungen bildeten die Grundlage der Untersuchungen, die M a t h i e s , E c k e l m a n n und M e c k e l (13) mit dem Rauwolfiaalkaloid Reserpin durchführten. Sie stellten fest, daß Reserpin eine starke Hemmung der Hyaluronidaseaktivität hervorruft, die weder durch Pendiomid als Ganglienblocker noch durch Ergotamintartrat als Adrenolyticum aufgehoben wird. Es wird daraus geschlossen, daß Reserpin nicht über eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark wirkt, und daß kein Absinken des Katecholaminspiegels im Anschluß an eine vorherige Blutspiegelerhöhung erfolgt sein kann. Trotzdem ist ein Abfall des Katecholaminblutspiegels Voraussetzung für ein Zustandekommen der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität. Diese Niveaudifferenz ist demnach durch Absinken des Blutspiegels unter das Normalniveau anzunehmen.

H o l z b a u e r und V o g t (14) stellten eine Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebennieren nach Reserpin fest und glaubten deshalb an eine zwar nicht sichtbare Stimulierung sympathischer Zentren auf Grund einer angenommenen

Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark. Eine solche Wirkung steht allerdings im Gegensatz zu den bekannten klinischen Effekten des Reserpins. Auch Carlsson und Hillarp (15), Kroneberg und Schümann (16,17), Takemoto und Mitarbeiter (18), Holzbauer und Vogt (14) sowie Muscholl und Vogt (19) beschreiben eine Abnahme des Katecholamingehaltes der Nebennieren bei Kaninchen und Katzen, die bei Denervierung des Nebennierenmarks nicht auftritt. Schließlich erwähnen Muscholl und Vogt (20) sowie Kroneberg und Schümann (21) eine Zunahme des Katecholaminblutspiegels bzw. eine Zunahme der Katecholamine im Nebennierenvenenblut. Sie folgern daraus eine Katecholaminausschüttung, obwohl die als Versuchstiere herangezogenen Kaninchen keinerlei Zeichen für eine Katecholaminwirkung bieten. Dieser Widerspruch wird erklärlich, wenn man bedenkt, daß mit den zur Verfügung stehenden chemischen Methoden nicht Adrenalin und Noradrenalin, sondern bereits deren unwirksame Abbauprodukte erfaßt werden. Es ist möglich, daß Reserpin auf Adrenalin und Noradrenalin bereits blockierend einwirkt, ehe eine Katecholaminwirkung sichtbar werden kann. Dagegen werden dennoch von verschiedenen Autoren Adrenalineffekte nach Reserpinapplikation beschrieben. So weisen Kuschke und Frantz (22) auf eine reserpinbedingte Hyperglykämie hin, die durch Hydergin, dagegen nicht durch Splanchnicusdurchtrennung zu hemmen ist. Diese Beobachtungen wurden von mehreren Autoren bestätigt. Everett und Mitarbeiter (23) beschreiben eine Piloerektion bei Ratten und Mäusen nach Reserpin in höherer Dosierung. Ein vorübergehender Blutdruckanstieg nach Reserpin wurde von de Jongh und Mitarbeiter (24) an Ratten, sowie von Schneider und Rinehart (25) am Spinalhund festgestellt. Maxwell und Mitarbeiter (26) fanden bei Hunden und Katzen eine Kontraktion der denervierten Nickhaut durch Reserpin, die durch Regitin als Adrenolyticum rückgängig zu machen ist. Da die Nickhaut nur sympathisch innerviert ist, kann diese Beobachtung nur als adrenalinbedingt aufgefaßt werden. Muscholl (27) nimmt eine etwaige Adrenalinfreisetzung in

den ersten zwei Stunden nach Reserpin an. Sie sei dem eigentlichen Reserpineffekt entgegengesetzt, könne ihn aber nicht aufheben. Er müsse demnach nur als mehr oder weniger unbedeutender Begleitumstand der eigentlichen Reserpinwirkung aufgefaßt werden. G a d d u m und Mitarbeiter (28) sowie K u s c h k e und v. D i t f u r t h (29) stellten einen anfänglichen Anstieg der Adrenalinausscheidung und anschließend ein Absinken des Adrenalins und Noradrenalins im Herzen nach hohen Reserpindosen fest. Bei kleinen Reserpindosen fanden dagegen B i r k e und Mitarbeiter (30) lediglich einen Anstieg der Adrenalinausscheidung im Harn. Es wurde demnach angenommen, daß kleine Reserpindosen nur ausreichen, um das Adrenalin des Nebennierenmarks zu mobilisieren, nicht aber die Noradrenalinproduktion und -abgabe zu hemmen. Von einer Produktionshemmung der Nebennierenmarkkatecholamine sprechen übrigens nur K r o n e b e r g und S c h ü m a n n (16,17), während B r o d i e und Mitarbeiter (31) annehmen, daß sie weiterproduziert werden, aber nicht mehr im Gewebe festgehalten werden können.

Diese teils noch recht unklaren Befunde sollten für eine Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark durch Reserpin sprechen. Die Untersuchungen weiterer Publikationen klären die hemmende Wirkung auf den Sympathicus, die letztlich den hervorstechenden Effekt des Reserpins ausmacht. B e r t l e r und Mitarbeiter (32) fanden am Kaninchen eine Abnahme des Noradrenalingehaltes des Herzens. Da nach G o o d a l l (33) das Noradrenalin des Herzens zum größten Teil aus den postganglionären sympathischen Fasern stammt, wird ein direkter Eingriff des Reserpins an den peripheren Nervenendigungen des Sympathicus angenommen. M u s c h o l l und V o g t (20) sahen eine Abnahme des Noradrenalins des Ganglion cervicale superior bei Kaninchen, das in den postganglionären Fasern enthalten ist, und schließen daraus auf einen Verlust der Erregungsübertragung auf die glatte Muskulatur. Nach C a r l s s o n und Mitarbeitern (34) findet sich nach Reserpinapplikation eine Abnahme des Noradrenalingehaltes von Herz und Gehirn, und B u r n und R a n d

(35) beschreiben einen Noradrenalinverlust in der Aortenwand.

Nach P a a s o n e n und K r a y e r (36,37) sowie nach B r o d i e und Mitarbeitern (38) hebt eine Durchtrennung von Th₁ den Noradrenalinverlust des Herzens durch Reserpin nicht auf, im Gegensatz zur Katecholaminverarmung der Nebennieren, die durch diese Denervierung blockiert wird. Es handelt sich demnach sicher um einen unterschiedlichen Freisetzungsmechanismus zwischen Nebennierenmark und anderen Geweben. Nach M u s c h o l l und V o g t (19,39) verhindert die Dezentralisierung des Ganglion cervicale superior die Noradrenalinabnahme durch Reserpin nicht.

Zusammenfassend kann aus den erwähnten Literaturangaben gefolgert werden, daß Reserpin die sympathischen Reize blockiert. Es finden sich jedoch auch Hinweise auf gewisse Sympathicuseffekte. Die blockierende Wirkung auf die sympathischen Ganglien unterliegt sicher einem anderen Wirkungsmechanismus im Vergleich zu den Verhältnissen, wie sie beim Einfluß auf das Nebennierenmark und die aus diesem eventuell freigesetzten Katecholamine gefunden werden. Abnahme des Katecholamingehaltes des Nebennierenmarks, Ausschüttung der Katecholamine ins Blut und Katecholaminausscheidung mit dem Harn sind nach den bisherigen Untersuchungen sicher noch unklar. Es sollte deshalb in der vorgelegten Arbeit nachgeprüft werden, ob signifikante Veränderungen im Katecholamingehalt der Nebennieren durch Reserpin nachweisbar sind. Dieses erschien besonders im Hinblick auf die Untersuchungen von M a t h i e s, E c k e l m a n n n und M e c k e l (13) interessant, die eine Reserpinwirkung über das Nebennierenmark ausschließen konnten.

Weiter sollte untersucht werden, ob Reserpin einen Einfluß auf die Veränderungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren ausübt, die nach Untersuchungen von M a t h i e s (7,8), v. K u e p a c h (40) und B i e c h e l e (41) nach Gabe von Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon hervorgerufen werden. Beide Substanzen entfalten ihre hyaluroni-

dasehemmende Wirkung durch eine Ausschüttung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark, die im Falle der Acetylsalicylsäure vorwiegend auf Kosten des Normaldepots, im Falle des Phenylbutazons dagegen vorwiegend auf Kosten einer Katecholaminneubildung erfolgt. Die hier gefundenen Verhältnisse des Katecholamingehaltes der Nebennieren sind in Tabelle 1 und 2, sowie in Abbildung 1 und 2 wiedergegeben. Nach **M a t h i e s , E c k e l m a n n und M e c k e l** (13) blockiert Reserpin die hyaluronidasehemmende Wirkung des Natriumsalicylates und des Phenylbutazons. Danach werden die durch diese Stoffe aus dem Nebennierenmark ausgeschütteten Katecholamine durch Reserpin unwirksam. Oder es besteht die Möglichkeit, daß durch eine durch Reserpin hervorgerufene Abnahme des Katecholamingehaltes des Nebennierenmarks bereits ein so tiefer Wert resultiert, der einer Blockade im Nebennierenmark gleichzusetzen ist und eine weitere Katecholaminausschüttung verhindert. Die im zweiten Teil der vorgelegten Arbeit durchgeführten Versuche sollten hier eine weitere Klärung bringen.

Da die Methode der Katecholaminbestimmung der Nebennieren nach **B r ü g g e m a n n , K a r g und K ä p p e l e r** (42) im gleichen Arbeitsgang eine Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren gestattet, wurde dieser auch bestimmt, wodurch eine Feststellung der hierbei vorliegenden Verhältnisse nach Gabe der jeweils untersuchten Substanzen erfolgte.

Unbeh. Kontroll- tiere	20'nach 30'nach 60'nach 90'nach 120'nach 180'nach 30'nach 120'nach 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Tier	5ccm physiol. NaCl
Katecholamin- gehalt der NN $\bar{x}$	22,474	22,259
N	10	10

Tabelle 1

Katecholamingehalt der Nebennieren in bezogen auf 100 g Tiergewicht
zu verschiedenen Zeiten nach 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g

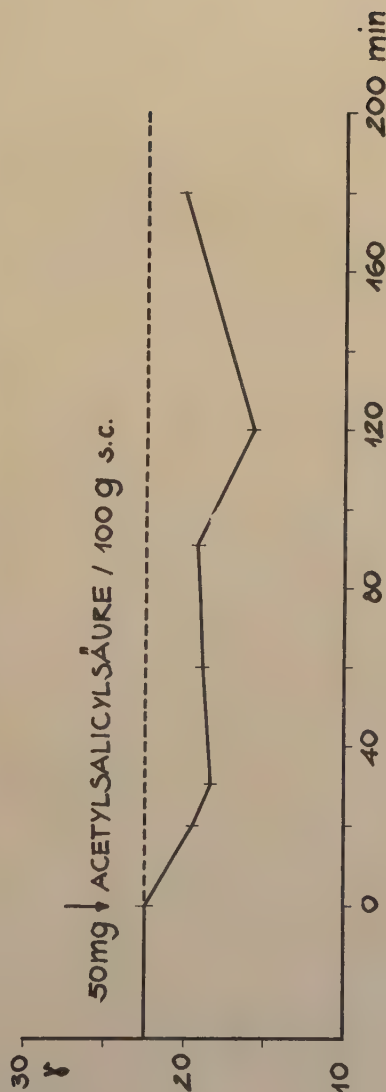


Abbildung 1

Katecholamin- gehalt der NN I N	Unbeh. Kontroll- tiere	p.i. von 10 mg Phenylbutazon / 100 g s.c.									
		30'	60'	90'	120'	150'	180'	210'	240'	300'	
	20,60	26,36	20,04	19,30	23,96	24,92	28,98	27,04	19,76	20,24	
	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

Tabelle 2

Katecholamingehalt der Nebennieren in bezogen auf 100 g Tiergewicht
zu verschiedenen Zeiten nach 10 mg Phenylbutazon

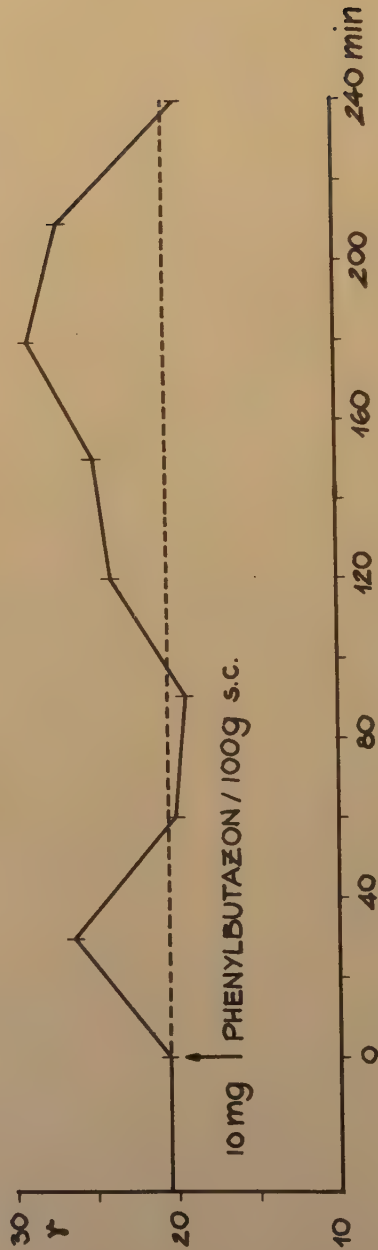


Abbildung 2

E i g e n e V e r s u c h e

In den folgenden Untersuchungen wurde der Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Rattennebennieren nach Applikation von Reserpin und Reserpin in Kombination mit Phenylbutazon und Acetylsalicylsäure bestimmt.

Methodik

Zu den Versuchen wurden männliche Albinoratten im Gewicht von 103 bis 155 g verwendet. Zur Gewinnung der Nebennieren wurden die Tiere durch Nackenschlag betäubt und dekapitiert. Die Nebennieren wurden sofort zur Weiterverarbeitung entnommen, sorgfältig vom umliegenden Fett- und Bindegewebe befreit und beide zusammen gewogen.

Zur chemischen Bestimmung wurde die oben erwähnte Methode von Br ü g g e m a n n , K a r g und K ä p p e l e r (42) herangezogen. Die gewogenen Nebennieren wurden in einem Zentrifugenglas, in dem vorher 5 ml Trichloressigsäure, ca. 50 mg Celite und etwas Quarzsand vorgelegt worden waren, mit einem Glasstab zerrieben. Anschließend wurde 15 Minuten bei 4500 U/min zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde in ein trockenes Reagenzglas abgegossen. Daraus wurden je 2 ml in die Reagenzgläser A und B pipettiert. Probe A und B wurden mit jeweils 0,1 ml Bromwasser (gesättigte Lösung: 3,5 g ad 10 ml Aqua dest.) und unmittelbar darauf (5 bis max. 10 Sekunden) mit 0,1 ml Anilin (3 Vol% in 9-n H_2SO_4) versetzt und nach jeder Zugabe geschüttelt. Darauf wurden 0,5 ml Dinitrophenylhydrazin in 2%iger Lösung von 9-n H_2SO_4 zugegeben und wiederum geschüttelt. Anschließend wurde Probe B 5 Minuten in einem kochenden Wasserbad erhitzt. Hierauf wurden beide Proben 5 Minuten in ein kaltes Wasserbad gestellt, während dieser Zeit 5 ml 70%iger H_2SO_4 zugegeben und geschüttelt. Die Extinktionen der Proben A und B wurden dann in 1-cm-Küvetten mit Filter 530 m μ im Elko II-Photometer gegen den jeweiligen Leerwert gemessen. Die Leerwerte wurden im gleichen Arbeitsgang, aber ohne Drüse, bestimmt. Die Extinktion der Probe A entspricht dann dem Katecholamingehalt der untersuchten

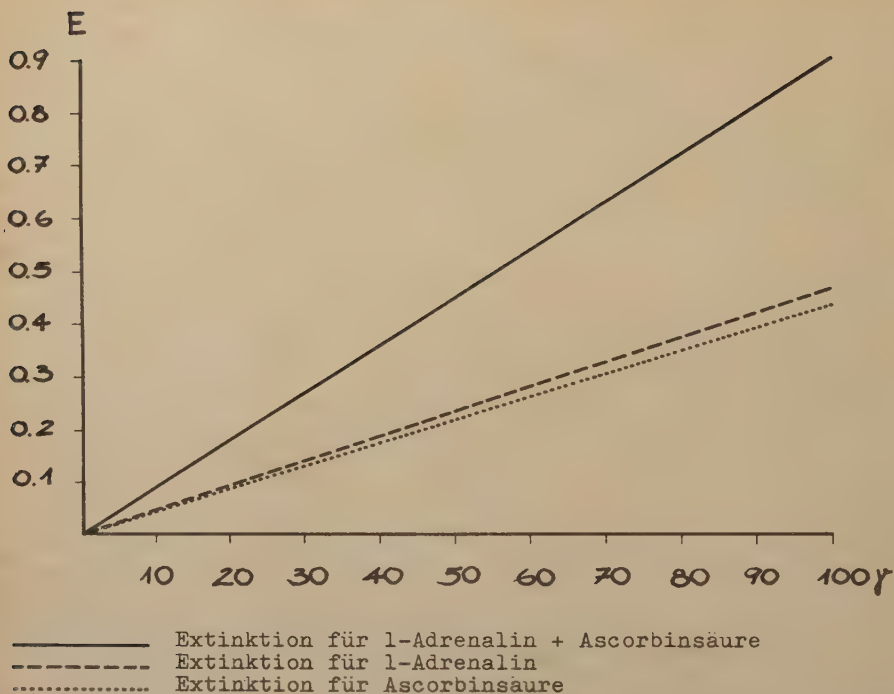


Abbildung 3

Substanz. Subtrahiert man von der Extinktion der Probe B die der Probe A, erhält man die Extinktion, aus der sich der Ascorbinsäurewert ergibt. Zur Umrechnung der Extinktionen auf absolute Werte wurde vor den Versuchen eine Eichkurve (Abbildung 3) mit bekannten l-Adrenalin- und Ascorbinsäuremengen hergestellt. Adrenalin und Noradrenalin ergeben bei dem beschriebenen Verfahren die gleichen Extinktionswerte (42).

Der Katecholamingehalt der Nebennieren wurde auf das Tiergewicht bezogen, da nach H ö k f e l t (43) das Gewicht des Nebennierenmarks, in dem die Katecholamine gespeichert sind, in relativ konstantem Verhältnis zum Tiergewicht steht. Der Ascorbinsäuregehalt wurde auf das Gesamtgewicht der Nebennieren bezogen, da das Gewicht der Nebennierenrinde, die die Ascorbinsäure enthält, auf das Tiergewicht bezogen, sehr schwankend sein kann.

Die Kontroll- und Versuchstiere wurden an zwei dem Versuch vorangehenden Tagen mit Äther narkotisiert, um die Tiere an den Narkosestress zu adaptieren.

Versuchsreihe 1

Die Kontrolltiere wurden 120 Minuten nach Äthernarkose dekapitiert und die Bestimmung des Katecholamin- und Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren durchgeführt. Die Werte sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Versuchsreihe 2

In Äthernarkose wurden mit einer feinen Kanüle 0,25 ml physiol. NaCl-Lösung/100 g Ratte 120 Minuten vor Dekapitation in die freigelegte Vena femoralis injiziert. Die Katecholamin- und Ascorbinsäurewerte sind aus Tabelle 4 zu sehen.

Versuchsreihe 3

Es wurden 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte i.v. appliziert. Dabei waren 0,05 mg Reserpin in 0,25 ml physiol. NaCl-Lösung gelöst. Die Katecholamin- und Ascorbinsäurebestimmung wurde zu vier verschiedenen Zeiten p.i. durchgeführt.

Die Katecholamin- und Ascorbinsäurewerte der Nebennieren

60 Minuten p.i. sind aus Tabelle 5, die

80 Minuten p.i. aus Tabelle 6, die

120 Minuten p.i. aus Tabelle 7 und die

180 Minuten p.i. aus Tabelle 8 zu sehen.

Versuchsreihe 4

Es wurden 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte i.v. verabreicht. Nach 120 Minuten wurden 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Ratte s.c. gegeben. 50 mg Acetylsalicylsäure waren in 5 ml physiol. NaCl-Lösung gelöst, dazu wurde 1 % Natr.bicarbonic. gegeben, um eine bessere Löslichkeit zu erreichen. Die relativ große Flüssigkeitsmenge wurde, auf fünf Stellen verteilt, unter die Rückenhaut injiziert. 120 Minuten nach der Applikation des Salicylates wurden die Tiere dekapitiert und die Nebennieren entnommen. Die Katecholamin- und Ascorbinsäurewerte sind in

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
1	115	13,5	26,94	52,30	23,43	3,87
2	117	14,0	24,78	73,73	21,18	5,27
3	130	18,0	28,02	69,82	21,55	3,88
4	137	18,8	34,05	69,35	24,85	3,68
5	141	19,0	25,86	78,80	18,34	4,15
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		21,87	4,17

Tabelle 3

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt
der Nebennieren 120 Minuten nach Äthernarkose

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
6	137	16,5	25,22	64,52	18,41	3,91
7	155	24,0	28,23	86,64	18,21	3,61
8	115	19,0	29,09	81,11	25,30	4,27
9	132	17,7	27,37	60,14	20,73	3,40
10	152	28,5	26,51	97,24	17,44	3,41
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		20,02	3,72

Tabelle 4

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
120 Minuten nach i.v. Injektion
von 0,25 ml physiol. NaCl-Lösung/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
11	125	18,0	25,00	63,13	20,00	3,51
12	120	12,0	24,35	36,41	20,28	3,03
13	112	14,0	21,55	37,56	19,24	2,68
14	110	18,7	23,06	60,37	20,96	3,23
15	130	21,2	28,45	58,76	21,88	2,77
Arithmetisches Mittel			$(\bar{x})$		20,47	3,04

Tabelle 5

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
60 Minuten nach i.v. Injektion
von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
16	111	18,2	26,29	44,47	23,69	2,42
17	115	17,7	22,41	45,85	19,49	2,59
18	114	23,2	29,31	70,97	25,71	3,06
19	103	15,4	23,71	49,31	23,02	3,20
20	130	15,5	26,29	41,94	20,23	2,71
Arithmetisches Mittel			$(\bar{x})$		22,43	2,80

Tabelle 6

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
80 Minuten nach i.v. Injektion
von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
21	119	21,2	21,55	72,81	18,11	3,43
22	120	16,7	18,97	53,00	15,81	3,17
23	113	19,7	23,28	69,59	20,60	3,53
24	105	22,2	25,22	74,65	24,02	3,36
25	121	19,7	26,72	64,05	22,08	3,25
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		20,12	3,35

Tabelle 7

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
120 Minuten nach i.v. Injektion
von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
26	133	18,0	28,45	76,04	21,39	4,22
27	122	24,0	28,88	108,76	23,67	4,53
28	142	18,0	25,43	78,11	17,91	4,34
29	130	18,0	29,09	74,19	22,38	4,12
30	137	18,0	23,92	81,57	17,46	4,53
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		20,56	4,35

Tabelle 8

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
180 Minuten nach i.v. Injektion
von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
31	126	18,4	21,55	44,93	17,10	2,44
32	123	16,4	24,14	47,24	19,63	2,88
33	123	17,7	28,02	42,86	22,78	2,42
34	121	17,3	21,98	53,45	18,16	3,09
35	117	17,7	15,52	48,85	13,26	2,76
Arithmetisches Mittel			$(\bar{x})$		18,19	2,72

Tabelle 9

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
 240 Minuten nach i.v. Injektion
 von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte
 und 120 Minuten nach s.c. Injektion
 von 50 mg Acetylsalicylsäure/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
36	115	18,2	23,49	64,52	20,43	3,55
37	112	19,7	26,29	74,42	23,47	3,78
38	126	16,8	32,97	56,91	26,17	3,39
39	118	21,9	28,45	63,13	24,11	2,89
40	124	11,5	32,76	46,31	26,42	4,03
Arithmetisches Mittel			$(\bar{x})$		24,12	3,53

Tabelle 10

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
 150 Minuten nach i.v. Injektion
 von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte
 und 30 Minuten nach s.c. Injektion
 von 10 mg Phenylbutazon/100 g Ratte

Nr.	Tierge- wicht in g	Gewicht d.NN in mg	Katechol- amingehalt d.NN in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN in γ	Katechol- amingehalt d.NN/100 g Ratte in γ	Ascorbin- säuregehalt d.NN/mg NN in γ
41	120	13,8	25,86	31,80	21,55	2,30
42	150	16,2	34,05	42,63	22,70	2,63
43	132	23,9	22,63	54,15	17,14	2,27
44	114	25,4	26,51	52,07	23,25	2,05
45	125	18,5	20,47	45,16	16,38	2,44
Arithmetisches Mittel			($\bar{x}$)		20,20	2,34

Tabelle 11

Katecholamin- und Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren
300 Minuten nach i.v. Injektion
von 0,05 mg Reserpin/100 g Ratte
und 180 Minuten nach s.c. Injektion
von 10 mg Phenylbutazon/100 g Ratte

Tabelle 9 aufgeführt.

Versuchsreihe 5

0,05 mg Reserpin/100 g Ratte wurden i.v. gegeben. 120 Minuten darauf erfolgte die Injektion von 10 mg Phenylbutazon/100 g Ratte unter die Rückenhaut. Als Vehiculum wurden 0,5 ml physiol. NaCl-Lösung/10 mg Phenylbutazon genommen. Die Dekapitation erfolgte 30 Minuten nach Gabe des zweiten Medikamentes. Die hier vorliegenden Katecholamin- und Ascorbinsäurewerte sind aus Tabelle 10 ersichtlich.

Außerdem wurden die Katecholamin- und Ascorbinsäurewerte 180 Minuten nach Verabreichung des zweiten Medikamentes bestimmt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 11 zu ersehen.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse wurde von der Annahme ausgegangen, daß die an den Tieren einer Versuchsstufe bestimmten Werte Stichproben aus einer Normalverteilung seien. Von den Normalverteilungen, die auf diese Weise den einzelnen Versuchsstufen zugeordnet sind, wurde angenommen, daß sie alle die gleiche Varianz σ^2 besitzen. Unter diesen Voraussetzungen stellen das arithmetische Mittel und die empirische Varianz zwischen den Meßwerten einer Versuchsstufe Schätzwerte für den Erwartungswert und die Varianz σ^2 der zugehörigen Normalverteilung dar. Treffen die Voraussetzungen über die Varianz der Normalverteilung zu, so müssen die aus den Meßwerten in den einzelnen Stufen ermittelten empirischen Varianzen untereinander homogen sein. Ob dies der Fall ist, kann mittels des BARTLETT-Tests geprüft werden.

In der Tabelle 12 ist für den Katecholamingehalt, in der Tabelle 13 für den Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren der Versuchstiere jeder Stufe das arithmetische Mittel $\bar{x}$ und die empirische Varianz s^2 dieser Werte angegeben. In der Spalte N ist die jeweilige Zahl der Versuchstiere angeführt.

Das Ergebnis des BARTLETT-Tests, der zur Prüfung der Homogenität der empirischen Varianzen s^2 durchgeführt wurde, findet sich am Fuße der jeweiligen Tabelle. Es bedeutet hierin χ_{emp}^2 die Prüfgröße des Tests, n die Zahl der Freiheitsgrade der zugehörigen Chi-Quadrat-Verteilung und p die Überschreitungswahrscheinlichkeit, welche der Prüfgröße χ_{emp}^2 in dieser Prüfverteilung zukommt. Diese Überschreitungswahrscheinlichkeit ist in keinem Fall kleiner als 5 %, es kann daher behauptet werden, daß die zu den verschiedenen Versuchsstufen gehörigen Varianzen untereinander homogen sind. Die oben gemachten Voraussetzungen über die Varianzen, der zu den Versuchsstufen gehörigen Normalverteilungen, sind somit mit den Ergebnissen der Versuche verträglich.

Auf Grund des BARTLETT-Tests können Unterschiede in den Normalverteilungen, die zu den einzelnen Versuchsstufen gehören, nur noch hinsichtlich des Erwartungswertes vorliegen. Ob dies

tatsächlich der Fall ist, wurde mittels Varianz-Analysen geprüft. Diesen Varianz-Analysen wurden jedoch bei der Untersuchung des Katecholamingehaltes und bei der Untersuchung des Ascorbinsäuregehaltes jeweils andere Fragestellungen zu Grunde gelegt. Diese Fragestellungen sollen nunmehr zusammen mit den Ergebnissen der Varianz-Analysen einzeln diskutiert werden.

Katecholamingehalt:

Hier interessierte zunächst die Frage, ob durch die Gabe von Reserpin eine Veränderung des Katecholamingehaltes der Nebennieren bewirkt wird; andererseits, ob die simultane Applikation von Reserpin und Phenylbutazon den gleichen Effekt hervorruft, wie die alleinige Gabe von Phenylbutazon. In früheren Versuchen konnte gezeigt werden, daß bei alleiniger Applikation von 10 mg Phenylbutazon/100 g Ratte 30 Minuten nach Applikation eine Erhöhung des Katecholamingehaltes der Nebennieren um 5,76% eintritt, 180 Minuten nach Applikation eine Erhöhung um 8,38%.

Zur Prüfung dieser Fragen wurde die Varianz-Komponente "Zwischen den Stufen" in zwei orthogonale Komponenten zerlegt, deren eine den Unterschied zwischen sämtlichen Stufen, mit Ausnahme der Stufe "30' p.i. Phenylbutazon" ausdrückt, während die andere den Unterschied zwischen der Stufe "30' p.i. Phenylbutazon" und den restlichen Stufen zum Ausdruck bringt. Die Größe dieser Varianz-Komponenten ist aus den Schemata der Varianz-Analysen (Tabelle 14) zu ersehen. In diesen Schemata bedeutet:

- n die Zahl der Freiheitsgrade der Varianz-Komponente;
- SAQ das Summen-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der Varianz-Komponente;
- $F_{\text{emp.}}$ den Varianz-Quotienten zwischen der betreffenden Varianz-Komponente und der "Varianz innerhalb der Stufen";
- p die Überschreitungswahrscheinlichkeit des Varianz-Quotienten $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen Prüfverteilung, sofern sie nicht größer ist als 1 %.

Die Varianz-Analyse ergibt, daß 30 Minuten p.i. von Phenylbutazon eine statistisch gesicherte Erhöhung des Katecholamingehaltes gegenüber allen anderen Stufen insbesondere auch

gegenüber den Leerwerten eintritt. Dagegen ergaben sich keine statistisch gesicherten Hinweise dafür, daß durch Gabe von Reserpin eine Veränderung des Katecholamingehaltes der Nebennieren erzielt wird, ebenso ließ sich nicht statistisch sichern, daß bei simultaner Applikation von Reserpin und Acetylsalicylsäure eine gesicherte Erniedrigung gegenüber dem Normalwert erzielt werden kann. Bemerkenswert ist, daß bei der simultanen Applikation von Reserpin und Phenylbutazon 180 Minuten p.i. der Katecholamingehalt der Nebennieren praktisch dem Normalwert entspricht.

Es waren schließlich noch die bei simultaner Applikation von Reserpin und Phenylbutazon gewonnenen Ergebnisse mit denjenigen zu vergleichen, die sich bei alleiniger Applikation von Phenylbutazon ergaben. Wie bereits oben erwähnt, zeigt sich bei alleiniger Applikation von Phenylbutazon 180 Minuten p.i. eine nochmalige Erhöhung des Katecholamingehaltes gegenüber dem Zeitpunkt 30 Minuten p.i.. Bei simultaner Applikation von Reserpin und Phenylbutazon dagegen war der Katecholamingehalt der Nebennieren der Versuchstiere zu diesem Zeitpunkt, wie bereits oben erwähnt, praktisch gleich demjenigen der unbehandelten Kontrolltiere. Es konnte gezeigt werden, daß es sich hierbei nicht um einen zufälligen Effekt handeln kann. vielmehr muß als statistisch hoch gesichert gelten, daß es sich bei dem 180 Minuten p.i. von Phenylbutazon beobachteten Abfall des Katecholamingehaltes der Nebennieren der Versuchstiere bei gleichzeitiger Applikation von Reserpin um einen Effekt des Reserpins handelt, das heißt, daß dieser Effekt nicht mehr als zufällig angesehen werden kann.

Ascorbinsäuregehalt:

Hier interessierte primär, ob zwischen den einzelnen Verfahren (Leerstufen, Reserpin, Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon) Unterschiede bestehen und außerdem, ob innerhalb der einzelnen Verfahren Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten vorliegen. Die Varianz-Analyse (Tabelle 15) zeigt, daß tatsächlich statistisch hoch gesicherte Unterschiede zwischen den Ascorbinsäuregehalten bestehen, die nach Anwendung der einzelnen Verfahren beobachtet wurden. Außerdem zeigt

Stufe	n	$\bar{x}$	s^2
Leerwerte	5	21,87	6,0883
physiol. NaCl-Lösung	5	20,02	10,2268
Reserpin 60'	5	20,47	0,9995
Reserpin 80'	5	22,43	6,5444
Reserpin 120'	5	20,12	10,4745
Reserpin 180'	5	20,56	7,5764
Reserpin + Acetylsalicylsäure 120'	5	18,19	12,1589
Reserpin + Phenylbutazon 30'	5	24,12	5,8828
Reserpin + Phenylbutazon 180'	5	20,20	10,3327

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 6,042; p = 50 \%$$

Tabelle 12
Katecholamine

Stufe	n	$\bar{x}$	s^2
Leerwerte	5	4,17	0,4061
physiol. NaCl-Lösung	5	3,72	0,1373
Reserpin 60'	5	3,04	0,1149
Reserpin 80'	5	2,80	0,1060
Reserpin 120'	5	3,35	0,0203
Reserpin 180'	5	4,35	0,0337
Reserpin + Acetylsalicylsäure 120'	5	2,72	0,0831
Reserpin + Phenylbutazon 30'	5	3,53	0,1855
Reserpin + Phenylbutazon 180'	5	2,34	0,0462

$$n = 8; \chi^2_{\text{emp.}} = 12,740; p = 10 \%$$

Tabelle 13
Ascorbinsäure

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Stufen	8	115,8516	14,4814	1,86	-
Zwischen Stufen ohne Phenylbutazon 30'	7	57,0616	8,1516	1,04	-
Zwischen Phenylbutazon 30' und übrigen Stufen	1	58,7900	58,7900	7,53	1 %
Innerhalb Stufen	36	281,1379	7,8094	-	-
Gesamt - Varianz	44	396,9895	9,0225		

Tabelle 14
Katecholamine

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Stufen	8	18,2946	2,2868	18,16	0,1 %
Zwischen Leerstufen	1	0,5062	0,5062	-	-
Zwischen Reserpinstufen	3	6,9597	2,3199	18,43	0,1 %
Zwischen Phenylbutazonstufen	1	3,5403	3,5403	28,12	0,1 %
Zwischen Verfahren	3	7,2884	2,4295	19,30	0,1 %
Innerhalb Stufen	36	4,5327	0,1259	-	-
Gesamt - Varianz	44	22,8273	0,5188		

Tabelle 15
Ascorbinsäure

sich, daß der Ascorbinsäuregehalt nach Applikation von Reserpin in statistisch hoch gesicherter Weise von dem Zeitpunkt der Beobachtung abhängt. Das gleiche gilt auch für die simultane Applikation von Phenylbutazon und Reserpin. Hieraus kann geschlossen werden, daß es sich bei den Abnahmen des Ascorbinsäuregehaltes gegenüber den unbehandelten Normaltieren bei der Anwendung der einzelnen Verfahren um systematische Effekte handelt. Der Ascorbinsäuregehalt ist außerdem noch abhängig von dem Zeitpunkt p.i., zu dem die Bestimmung vorgenommen wurde.

D i s k u s s i o n

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß bei relativ großer Streuung der Einzelwerte, ein signifikanter Abfall des Katecholamingehaltes der Nebennieren nach Reserpin im untersuchten Zeitraum von 180 Minuten nicht festzustellen ist. Bei Betrachtung der Mittelwerte hat man allerdings den Eindruck, daß ein leichter Anstieg des Katecholamingehaltes 80 Minuten p.i. erfolgt, der jedoch bei der statistischen Auswertung nicht erfaßt werden kann. Im Gegensatz zu den von v. K u e p a c h (40) und B i e c h e l e (41) gefundenen Verhältnissen nach Gabe von Acetylsalicylsäure bzw. Phenylbutazon sind demnach keine sicheren Einwirkungen auf den Katecholamingehalt der Nebennieren zu erheben. Selbst wenn man nach den Mittelwerten eine Abnahme konstatieren will, so ist damit noch keine Wirksamkeit durch Ausschüttung in die Blutbahn zu beweisen, zumal diese durch die Untersuchungen von M a t h i e s , E c k e l m a n n und M e c k e l (13) widerlegt wird. Zumindest wird wahrscheinlich die Wirksamkeit etwa ausgeschütteter Katecholamine durch Reserpin blockiert.

Bei Betrachtung der Mittelwerte wird der Effekt von Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon auf den Katecholamingehalt der Nebennieren prinzipiell nicht aufgehoben, jedoch deutlich abgeschwächt. Die relativ große Streuung der Einzelwerte beeinträchtigt aber den Aussagewert der Versuchsergebnisse. V. K u e p a c h (40) fand 120 Minuten nach s.c. Applikation von 50 mg/100 g Acetylsalicylsäure den niedrigsten Wert des Katecholamingehaltes. Diese Abnahme ist unter Berücksichtigung der erwähnten Streuung in ihrem Mittelwert trotz vorheriger Reserpingabe in geringerem Maße ebenfalls festzustellen. Wenn nach den Untersuchungen von M a t h i e s , E c k e l m a n n und M e c k e l (13) trotzdem die hyaluronidasehemmende Wirkung eines Salicylates durch Reserpin blockiert wird, so sprächen diese Ergebnisse dafür, daß aus dem Nebennierenmark ausgeschüttete Katecholamine durch Reserpin in ihrer Wirksamkeit blockiert werden.

Beim Phenylbutazon erfährt der Katecholamingehalt nach der Arbeit von B i e c h e l e (41) einen Anstieg mit Maximalwerten bei 30 Minuten und 180 Minuten p.i. nach Phenylbutazonapplikation (10 mg/100 g s.c.). Wir haben bei Betrachtung des Mittelwertes nur bei 30 Minuten p.i. einen allerdings geringeren Anstieg über das Normalniveau finden können, wenn vorher Reserpin injiziert wurde. Reserpin vermochte also auch nicht die Neubildung von Katecholamin im Nebennierenmark sicher aufzuheben. Wenn nach M a t h i e s und Mitarbeitern (8) unter Phenylbutazon eine Katecholaminausschüttung vorwiegend auf Kosten einer Neubildung erfolgen soll, so werden nach den Untersuchungsergebnissen von M a t h i e s , E c k e l - m a n n und M e c k e l (13) also auch hier die ausgeschütteten Katecholamine durch Reserpin unwirksam. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß 180 Minuten nach Phenylbutazongabe im Anschluß an eine vorherige Reserpininjektion der zweite Gipfel des Katecholamingehaltes der Nebennieren nicht mehr sichtbar ist. Es ist zu diskutieren, ob bei einer zeitlich früheren Gabe des Reserpins vor der Phenylbutazonapplikation auch der erste Gipfel bei 30 Minuten p.i. ebenfalls nicht mehr sichtbar gewesen wäre. Entsprechende Versuche mit unterschiedlichen Applikationszeiten wären demnach anzuregen.

Die Bestimmung des Ascorbinsäuregehaltes der Nebennieren zeigt sowohl durch physiologische NaCl-Lösung als durch Reserpingabe einen Abfall unter den Normalgehalt, der in seinem Ausmaß nicht sicher voneinander zu unterscheiden ist. Reserpin führt demnach zu keiner stärkeren Aktivierung der Nebennierenrindentätigkeit, als es durch den Injektionsstress als solchen der Fall ist. Dagegen zeigt der Abfall nach Phenylbutazon einen deutlichen Unterschied gegenüber Reserpin und physiologischer NaCl-Lösung. Nach Acetylsalicylsäure ist dieser Abfall nicht so deutlich. Nach Untersuchungen von M a t h i e s (1) und Mitarbeitern besitzt überdies eine etwaige Aktivierung der Nebennierenrinde für das Zustandekommen der Hyaluronidasehemmung keine Bedeutung.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Durch die vorliegenden Untersuchungen wurde gezeigt, daß Reserpin keine signifikanten Veränderungen des Katecholamingehaltes der Nebennieren herbeiführt.

Der von v. K u e p a c h (40) gefundene Abfall des Katecholamingehaltes in den Nebennieren, 120 Minuten nach der Verabreichung von Acetylsalicylsäure, wird durch die vorherige Gabe von Reserpin deutlich abgeschwächt, aber nicht aufgehoben.

B i e c h e l e (41) fand 30 Minuten und 180 Minuten nach Applikation von Phenylbutazon einen deutlichen Anstieg der Nebennierenkatecholamine. Wird vorher Reserpin gegeben, so wird der erste Anstieg der Katecholaminkonzentration in der Nebenniere nicht so deutlich und der zweite Anstieg kommt nicht zu Stande. Daraus kann geschlossen werden, daß Reserpin doch einen indirekten Einfluß auf den Katecholamingehalt der Nebenniere ausübt.

Die Ascorbinsäurekonzentration der Nebenniere zeigt nach der Verabfolgung von Reserpin einen deutlichen Abfall und späteren Wiederanstieg, doch konnte durch einen Kontrollversuch mit der Vehikelsubstanz gezeigt werden, daß das Absinken wahrscheinlich durch den Injektionsstress hervorgerufen wird.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Mathies, H.: Zschr.f.Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
- 2) Mathies, H., Oestreich, G. und Schwalbach, K.: in Vorbereitung
- 3) Mathies, H.: Arch.int.pharmacodyn.im Druck
- 4) Mathies, H. und Schlierf, G.: in Vorbereitung
- 5) Mathies, H. und Jankowski, A.: Klin.Wschr. 35, 892 (1957)
- 6) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
- 7) Mathies, H.: Med.Mschr. 11, 791 (1957)
- 8) Mathies, H., Biechele, I. und Hartmann, M.: Ärztl.Forsch. im Druck
- 9) Mathies, H. und v.Werther, G.: Arzneimittelforsch. 9, 576 (1959)
- 10) Mathies, H.: Zschr.ges.exper.Med. 131, 118 (1959)
- 11) Eichholtz, F.: J.Pharmacy Pharmacol., London 7, 497 (1955)
- 12) Mathies, H., Glück, A., Poulantz, J. und Schmidt, D.: Med.exp. 1, 64 (1959)
- 13) Mathies, H., Eckelmann, R. und Meckel, E.: in Vorbereitung
- 14) Holzbauer, M. und Vogt, M.: J. Neurochem. 1, 8 (1956)
- 15) Carlsson, A. und Hillarp, N.A.: Kgl.fysiogr.Sällsk.Lund Förh. 26, Nr. 8 (1956)
- 16) Kroneberg, G. und Schümann, H.J.: Arzneimittelforsch. 7, 279 (1957)
- 17) Kroneberg, G. und Schümann, H.J.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.Pharmak. 232, 278; 231, 349 (1957)
- 18) Takemoto, Y., Shore, P.A., Tomich, E.G., Kuntzman, R. und Brodie, B.B.: J.Pharmacol.exp.Ther. 119, 188 (1957)
- 19) Muscholl, E. und Vogt, M.: J.Physiol.(Lond.) 141, 132 (1958)
- 20) Muscholl, E. und Vogt, M.: Brit.J.pharmacol. 12, 532 (1957)
- 21) Kroneberg, G. und Schümann, H.J.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.Pharmak. 234, 133 (1958)
- 22) Kuschke, H.J. und Frantz, J.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path.Pharmak. 224, 269 (1955)
- 23) Everett, G.M., Toman, J.E.P. und Smith jr., A.H.: Fed.Proc. 16, 295 (1957)
- 24) Jongh, D.K. de und van Proosdij-Hartzema: Acta physiol. pharmacol. neerl. 4, 175 (1955)
- 25) Schneider, J.A. und Rinehart, R.K.: Arch.int.Pharmacodyn. 105, 253 (1956)
- 26) Maxwell, R.A., Ross, S.D., Plummer, A.J. und Sigg, E.B.: J.Pharmacol. exp.Ther. 119, 69 (1957)

- 27) Muscholl, E.: Klin.Wschr. 37, 217 (1959)
- 28) Gaddum, J.H., Kriway, W.A. und Laverty, G.: J.Neurochem.
2, 249 (1958)
- 29) Kuschke, H.J. und v.Ditfurth, H.: Klin.Wschr. 1958, 773
- 30) Birke, G., Duner, H., v.Euler, U.S. und Plantin, L.O.:
Z.Vitamin-, Hormon- u.Fermentforsch. 9, 41 (1957)
- 31) Brodie, B.B., Spector, S., Kuntzman, R.G. und Shore, P.A.:
Naturwiss. 45, 243 (1958)
- 32) Bertler, A., Carlsson, A. und Rosengren, E.: Naturwiss.
43, 521 (1956)
- 33) Goodall, Mc.C.: Acta physiol. scand. 42, Suppl. 85 (1951)
- 34) Carlsson, A.E., Rosengren, E., Bertler, A. und Nillson, J.:
Psychotropic Drugs, S. 363 Hrsg.S.Garattini u.V.Ghetti,
Amsterdam 1957
- 35) Burn, J.H. und Rand, M.J.: Brit.med.J. 1958, 903
- 36) Paasonen, M.K. und Krayner, O.: Fed.Proc. 16, 326 (1957)
- 37) Paasonen, M.K. und Krayner, O.: J.Pharmacol.exp.Ther. 123,
153 (1958)
- 38) Brodie, B.B., Olin, J.S., Kuntzman, R.G. und Shore, P.A.:
Science 125, 1293 (1957)
- 39) Muscholl, E. und Vogt, M.: J.Physiol.(Lond.) 138, 14 P
(1957)
- 40) Kuepach, M.v.: Diss.München 1957
- 41) Biechele, I.: Diss.München 1959
- 42) Brüggemann, J., Karg, H. und Käppeler, O.: Vitamine und
Hormone 7, 200 (1956)
- 43) Hökfelt, B.: Act.Physiol.Scand. 25, (1951) Suppl. 92

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Mathies, für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Abfassung.

Herrn Dipl.-Mathematiker K. Liebrich danke ich für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

Lebenslauf

Klaus H e i n e r i c h , geb. 17. Mai 1933 in Stuttgart

Eltern:

Friedrich Heinerich, Kaufmann
Maria Heinerich, geb. Wicker

1939 - 1943

Grundschule in Stuttgart

1943 - 1944

Humanistisches Gymnasium in Baden-Baden

1945 - 1947

Eberhard-Ludwig-Gymnasium in Stuttgart

1947 - 1952

Dillmann-Realgymnasium in Stuttgart

1. April 1952

Reifeprüfung

WS 1952/53

Universität Tübingen, Studium der
Wirtschaftswissenschaften

SS1953 - WS 1955/56

Universität Tübingen, Studium der
Medizin

28. Oktober 1955

Ärztliche Vorprüfung in Tübingen

SS 1956 u. WS 1956/57

Freie Universität Berlin

SS 1957 - SS 1958

Universität München

11. April 1959

Ärztliche Prüfung in München

